

Изучение *in vitro* противовирусной активности пиклоксидина 0,05 % (на примере аденовируса)

Г.М. Чернакова¹Д.Ю. Майчук¹Е.А. Ключева²М.В. Мезенцева³, Л.И. Руссу³, И.А. Суетина³, Е.И. Исаева³

¹ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация

³ ФГБОУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии
им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Гамалеи, 18, Москва, 123098, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):634–639

Введение. Дефицит готовых противовирусных лекарственных форм в офтальмологии является стимулом для изучения эффективности препаратов других фармакологических групп с потенциальной активностью в отношении вирусов. Эффективная терапия аденовирусных поражений глаз, учитывая их распространенность, является одной из актуальных проблем практической офтальмовирусологии. **Материал и методы.** Цитотоксическое действие пиклоксидина 0,05 % (Витабакт®) изучали на культуре клеток *Vero*, после этого в нетоксичных концентрациях исследовали его противовирусную активность, оценивая изменение титра ДНК вируса в инфицированной аденовирусом культуре клеток методом ПЦР в реальном времени. **Результаты.** Инстилляции препарата по лечебной схеме (после заражения культуры) привели к снижению количества вирусной ДНК в 2,7 раза. При введении в клетки препарата Витабакт® в разведении 1/128 (первое разведение препарата, не оказывающее цитотоксического эффекта на клетки *Vero*) по профилактической схеме уровень репликации аденовируса снижался в 1,7 раза. **Выводы.** Пиклоксидин 0,05 % оказал максимальный противовирусный эффект в режиме лечебной схемы, что открывает перспективу изучения противовирусного спектра пиклоксидина, а также дает основание включить Витабакт® в качестве компонента второго этапа эмпирической терапии вирусных конъюнктивитов (начиная с 10–12-го дня заболевания).

Ключевые слова: аденовирус, пиклоксидин, цитотоксичность, МТТ-метод, полимеразная цепная реакция, Витабакт

Для цитирования: Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Ключева Е.А., Мезенцева М.В., Руссу Л.И., Суетина И.А., Исаева Е.И. Изучение *in vitro* противовирусной активности пиклоксидина 0,05 % (на примере аденовируса). *Офтальмология*. 2020;17(3S):634–639. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-634-639>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



In Vitro Study of Picloxidine 0.05 % Antiviral Activity (on the Example of Adenovirus)

G.M. Chernakova¹, D.Yu. Maychuk¹, E.A. Hlescheva², M.V. Mezentseva³, L.I. Russu³, I.A. Suetina³, E.I. Isaeva³

¹ The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation

³ N.F. Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology
Gamalei str., 18, Moscow, 123098, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):634–639

Introduction. Lack of antiviral drug forms in ophthalmology stimulates to study the efficacy of drugs of other pharmacological groups with potential antiviral activity. Adenoviral eye infections are widespread and highly contagious. **Material and methods.** The antiviral effect of the drug was estimated by changing the DNA titer of the virus in adenovirus-infected cells, controlling the specificity of the viral affection by setting PCR in real time. The cytotoxic effect of Vitabact® was studied on Vero cell culture. **Results.** Installations of the preparation according to the treatment scheme (after infection of the culture) resulted in 2.7-fold decrease in the viral DNA amount. When Vitabact® was injected into cells in dilution of 1/128 (the first dilution of the drug that does not refuse the cytotoxic effect on Vero cells) according to the prophylactic scheme the level of adenovirus replication decreased by 1.7 times. **Conclusions.** The preparation of picloxidine had the maximum antiviral effect in the treatment scheme mode. This circumstance opens the perspective of specifying the spectrum and mechanisms of antiviral effect of picloxidine and makes it possible to use Vitabact as a component of the second stage (starting from 10–12 day of the disease) of empirical therapy of viral conjunctivitis.

Keywords: adenovirus, cyclohexidine, cytotoxicity, MTT method, polymerase chain reaction, Vitabact

For citation: Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Hlescheva E.A., Mezentseva M.V., Russu L.I., Suetina I.A., Isaeva E.I. In Vitro Study of Picloxidine 0.05 % Antiviral Activity (on the Example of Adenovirus). *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):634–639. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-634-639>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Одной из насущных проблем практической офтальмовирусологии является острый дефицит эффективных и доступных официальных (готовых) форм лекарственных препаратов — глазных капель и мазей. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрирован и разрешен к применению при герпетических, аденовирусных и энтеровирусных инфекциях глаз только один препарат в форме комбинированных глазных капель, содержащий рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ (10 000 МЕ). Вторая лекарственная форма, имеющаяся в распоряжении офтальмологов, — 3 % глазная мазь, содержащая аналог нуклеотидного основания — ацикловир. Ее применение имеет ограничения, связанные с токсико-аллергическими реакциями со стороны эпителия роговицы и конъюнктивы. Кроме того, специфическое прямое противогерпетическое действие ацикловира не распространяется на аденовирусы и энтеровирусы. Все вышесказанное является стимулом для изучения противовирусной активности препаратов другой фармакологической группы с потенциальным противовирусным действием, и в частности антисептика группы бигуанидов — пиклоксидина (N, N'-бис[[[4-Хлорфенил)амино]иминометил]-1,4-пиперазин дикарбоксимидамид] (в виде гидрохлорида). Известно, что пиклоксидин (Витабакт®, капли глазные 0,05 %, «Тea Фарма», Франция) проявляет антисептическую активность в отношении

некоторых вирусов¹, а также подавляет как грамположительную, так и грамотрицательную флору [1, 2].

Поскольку одной из наиболее распространенных вирусных инфекций глаз, передающейся воздушно-капельным и контактным путем, является аденовирусная инфекция [3–6], исследование противовирусной активности при инстилляциях Витабакт® было решено провести на модели клеточной культуры клеток Vero, зараженных аденовирусом человека (Аденовирус-2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали перевиваемую культуру клеток Vero (почка африканской зеленой мартишки) и Аденовирус человека (Аденовирус-2), полученные из музея клеточных культур и музея вирусов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ.

Клетки культивировали в питательной среде (Игла МЕМ Биолот, Россия) с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки (Gibco, South America) (ЭТС). Для обработки клеток использовали 0,02 % раствор версена (ГНЦ ВБ «Вектор», Россия) и раствор химопсина из расчета 0,1 мг/мл (ООО «Самсон-мед», Россия).

¹ Из инструкции по применению препарата Витабакт® (капли глазные 0,05 %, «Тea Фарма», Франция).

Определение токсичности препаратов с помощью МТТ-метода

Для изучения цитотоксического действия препарата на культуру клеток *Vero* применяли МТТ-тест. Клетки рассеивали на 96-луночную панель фирмы Costar (США) в концентрации 200 тыс. кл/мл в каждую лунку в объеме 100 мкл культуральной среды с 10 % ЭТС и инкубировали в термостате с CO₂ при 37 °С. Через 24 часа после посадки клеток в лунки вносили по 100 мкл изучаемого препарата с двумя повторами на точку. После инкубации клеток с препаратом в течение 24–48 часов в CO₂ термостате при 37 °С культуральную среду удаляли из лунок, добавляли по 100 мкл среды с 20 мкл МТТ (3[4,5-диметил-тиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия, Sigma) в исходной концентрации 5 мг/мл и инкубировали в течение 4 часов. Затем среду с МТТ удаляли и добавляли по 100 мкл диметилсульфоксида (ДМСО) для растворения образовавшихся кристаллов формазана. Осадок клеток ресуспендировали в течение 5 мин пипетированием. Жизнеспособность клеток оценивали по интенсивности окраски раствора, измеряя оптическую плотность при длине волны 545 нм фотометра Immunochem 2100 (США).

Определение антивирусной активности препаратов

О способности препарата оказывать противовирусный эффект судили по снижению титра вируса в инфицированных клетках.

Использовали две схемы применения препарата — профилактическую и терапевтическую (лечебную). При профилактической схеме препарат вносили в лунки с культурой клеток за 2 часа до инфицирования вирусом. После стандартной процедуры удаления препарата и промывки средой вносили вирусную суспензию в дозах с МИ 0,1 (множественность инфицирования — количество инфекционных вирусных частиц, адсорбированных на клетке). Контакт с вирусом проводили в течение 40 минут и при 37 °С в CO₂-инкубаторе. После стандартной процедуры удаления вируса в лунки вносили поддерживающую для репродукции вируса среду.

При лечебной схеме после инфицирования вирусом в дозах с МИ 0,1 монослоя клеточной культуры и стандартной процедуры удаления вируса в лунки вносили поддерживающую для репродукции вируса среду. Через 2 часа после инфицирования и стандартной процедуры удаления вируса в культуральную среду вносили препарат в исследуемых концентрациях.

Система оценки противовирусного действия состояла в количественном выражении подавления репродукции вируса, определяемом на клеточной линии. В качестве критерия противовирусной эффективности препарата представлена разница в титрах вируса в контрольной (без препарата) и опытной группе, выраженная в логарифмах — $\Delta \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{мл}$ (ТЦД — тканевая цитопатическая доза, ТЦД_{50} — тканевая цитопатическая доза, вызывающая гибель 50 % клеток монослоя).

В вирусологических исследованиях принято считать удовлетворительным противовирусным эффектом действие препарата при $\Delta \lg \text{ТЦД}_{50} \geq 2,0$.

Противовирусный эффект препаратов *in vitro* оценивали по показателям:

1. Снижение уровня накопления вируса под воздействием препарата $\Delta \lg \text{ТСД}_{50}$.

Снижение уровня накопления вируса определяли по формуле:

$$A = A_k - A_o,$$

где A_k — уровень накопления вируса при культивировании без внесения в питательную среду изучаемого препарата ($\lg \text{ТЦД}_{50}$);

A_o — уровень накопления вируса при культивировании с внесением в питательную среду изучаемого препарата ($\lg \text{ТЦД}_{50}$).

2. Коэффициент ингибирования (КИ).

Индекс защиты, или коэффициент ингибирования (КИ), в процентах определяли по стандартной формуле:

$$\text{КИ} = [(A_k - A_o) / A_k] \times 100 \text{ \%}.$$

В соответствии с Рекомендациями Фармакологического комитета РФ снижение инфекционного титра вируса на 2,0 lg и КИ 50 % (концентрация препарата, при которой защищено 50 % клеток от действия вируса) означает, что препарат может быть использован для дальнейшей разработки и доклинического исследования на животных, а также для возможности его использования в комбинации с другими средствами.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Специфичность вирусного поражения контролировали путем постановки ПЦР в реальном времени, используя тест-системы «АмплиСенс» с ДНК, выделенной из зараженных клеток.

Для выделения ДНК вирусов применяли коммерческую тест-систему «Проба-НК» в соответствии с инструкцией производителя.

Проведение амплификации с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени осуществляли с помощью тест-систем «Ампли Сенс-ОРВИ-FL» в соответствии с инструкцией производителя на амплификаторе планшетного типа.

ПЦР выполняли в режиме автоматической амплификации на приборах ДТ-lite в режиме реального времени. Результат ПЦР считали положительным, если продукт ПЦР соответствовал положительному контролю тест-системы. Расчет количества матричной ДНК приводили в геном-эквивалентах.

Клетки инфицировали вирусом в дозе МИ 0,1 ТЦД_{50} . Инфицированные культуры клеток наблюдали в течение 48 часов. Инкубирование проводили при 37 °С в атмосфере с 5 % CO₂ и 98 % влажности. Инфекционный титр вируса ТСД_{50} исследовали общепринятым методом десятикратных разведений (по цитопатическому действию).

Уровень репликации Аденовируса оценивали методом ПЦР в полуколичественной модификации

с использованием тест-системы «АмплиСенс ВПГ I, II-430» (Центральный НИИ эпидемиологии МЗ РФ, Москва). ДНК вируса выделяли, используя тест-систему «ДНК-Технология» по инструкции. Детекцию проводили с помощью флуоресцентного ПЦР-детектора Rotor-Gene 6000 путем измерения интенсивности флуоресцентного сигнала по двум каналам: 1) по каналу FAM регистрируется сигнал о накоплении продукта амплификации фрагмента ДНК; 2) по каналу HEX регистрируется сигнал о накоплении продукта амплификации ДНК контрольного образца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работ проводили определение токсичности препарата Витабакт® *in vitro* методом МТТ на клеточной культуре Vero. Результаты исследования представлены в таблице 1. В разведениях, начиная от 1/2 до 1/64, наблюдалось подавление жизнеспособности клеток, определяемое по снижению оптической плотности, по сравнению с контролем (ячейки таблицы окрашены розовым цветом). При разведении препарата до 1/128 и выше (ячейки таблицы окрашены зеленым цветом) цитотоксичности не наблюдали, в связи с этим данное разведение было использовано при определении противовирусной активности препарата.

Определение антивирусной активности препарата Витабакт® в отношении аденовируса человека *in vitro*

Результаты исследования представлены в таблице 2. Значимых различий в инфекционном титре аденовируса до и после внесения препарата не было выявлено (величина титра изменилась менее чем на 2,0 lg), однако при лечебной схеме инстилляций препарата (после заражения культуры) получено снижение количества вирусной ДНК (в геном-эквиваленте). Показано, что при введении в клетки препарата Витабакт® в разведении 1/128 (первое разведение препарата, не оказывающее цитотоксического эффекта на клетки Vero) по профилактической схеме уровень репликации аденовируса снижался в 1,7 раза. Не столь выраженный противовирусный эффект в этом случае может свидетельствовать о том, что пиклоксидин не вступает в прямое биохимическое взаимодействие ни с клетками культуры (на уровне синтеза цитокинов), ни с самим аденовирусом (белками его капсида) или же это взаимодействие оказывает лишь незначительное влияние на размножение вируса. Чуть больший эффект снижения вирусной продукции

Таблица 1. Жизнеспособность клеток Vero, определяемая МТТ, через 24–48 часов воздействия препаратом Витабакт® *in vitro*

Table 1. Vero cell viability determined by MTT after 24–48 hours of exposure to Vitabact® *in vitro*

Разведения препарата / Divisions of the drug	Оптическая плотность (ОП) 545 нм / Optical Density 545 nm
1/2	0
1/4	0
1/8	0
1/16	0,645 ± 0,016
1/32	1,006 ± 0,046
1/64	1,208 ± 0,108
1/128	1,434 ± 0,0575
1/256	1,605 ± 0,009
1/512	1,737 ± 0,054
1/1024	1,836 ± 0,072
1/2048	1,801 ± 0,058
Контроль клеток / Cell control	1,716 ± 0,067

можно видеть при одновременном введении препарата с вирусом — уровень репликации аденовируса снижался в 2,7 раза, что может отражать факт влияния антисептика на ту часть клеток, которая оказалась наиболее чувствительной к вирусу.

При внесении препарата в уже зараженную культуру был достигнут максимальный эффект, касающийся снижения количества аденовируса в культуре, по сравнению с превентивным и одновременным внесением препарата — уровень репликации аденовируса снижался в 16 раз по сравнению с контролем.

Аденовирусы — семейство ДНК-содержащих вирусов, насчитывающих несколько десятков серотипов. Аденовирион представляет собой безоболочечную частицу, состоящую из капсида и сердцевины, содержащей ДНК [7]. Хотя механизмы противовирусного действия используемых в офтальмологии антисептиков изучены недостаточно, в отдельных публикациях все же имеются указания на то, что мишенью вирулицидного действия может являться суперкапсид оболочечных вирусов, в частности вируса простого герпеса [8, 9]. В случае с аденовирусом факт максимального подавляющего эффекта пиклоксидина в отношении его репликации может свидетельствовать о том, что препарат оказывает противовирусный эффект в уже инфицированных

Таблица 2. Влияние препарата Витабакт® на репродукцию аденовируса человека *in vitro*

Table 2. Influence of Vitabact® on human adenovirus reproduction *in vitro*

Показатели / Indicators	Схема введения препарата в разведении 1:128 / Scheme of administration of the drug in breeding 1:128						Контроль вируса / Virus control
	Профилактическая / Preventive		Одновременно / Simultaneously		Лечебная / Therapeutic		
	Lg TCID50	КИ	Lg TCID50	КИ	Lg TCID50	КИ	
Инфекционный титр / Infection titer	5,5	0,0	5,5	0,0	5,0	9,1	5,5
Геном-эквивалент ДНК/мл / Genome Equivalent DNA/ml	5,1×10 ⁸		3,3×10 ⁸		5,5×10 ⁷		8,8×10 ⁸

клетках, проникая в них трансмембранным путем. В пользу данного соображения можно привести данные единственной найденной нами работы по исследованию противовирусной активности соединений бигуанидов, выполненную специалистами-химиками [10]. Теоретически можно предположить, что внутри инфицированной клетки пиклоксидин влияет на процессы транскрипции или трансляции аденовирусов, однако для прояснения конкретного молекулярного механизма его действия необходимы отдельные вирусологические исследования. Возможно, что фармакологический эффект пиклоксидаина сходен с эффектами аналогов нуклеозидов, воздействующих на репликацию вирусной ДНК внутри пораженной клетки.

Удельный вес воспалительных заболеваний глаз на амбулаторном приеме составляет от 40 до 60 %, из них более половины имеют доказанный вирусный или предполагаемый вирусный характер [11]. Необходимо подчеркнуть, что в условиях амбулаторного приема, как правило, отсутствует возможность лабораторной расшифровки конкретных причин воспаления глаз, и в данной ситуации практикующий врач должен руководствоваться принципами эмпирической (исходя из чувствительности предполагаемых патогенов) терапии при назначении препаратов. В нашей предыдущей публикации мы предложили схему местной эмпирической рациональной терапии различных форм острых конъюнктивитов, включающую, с учетом новых данных в отношении спектра возбудителей, три составляющих: антибиотик, противовирусное средство, противовоспалительный препарат [12]. При этом необходимо учитывать, что не всегда

симптомы воспаления купируются в рамках сроков рекомендуемой терапии — в данном случае в пределах 10 дней, что диктует необходимость смены препаратов и пролонгации терапии до момента выздоровления. Со 2-й недели заболевания (10–12-й день), в стадии вторичного синдрома сухого глаза, назначение антисептика Витабакт® может обеспечить умеренный противовирусный эффект, что наряду с заместительной терапией препаратами искусственной слезы и корнепротекторами позволит восстановить нарушенный вирусом гомеостаз клеток глазной поверхности.

ВЫВОДЫ

Полученные в ходе данного исследования результаты, по нашему мнению, открывают перспективу уточнения спектра и механизмов противовирусного эффекта при глазных инстилляциях пиклоксидаина 0,05 %. Кроме того, поскольку препарат оказал максимальный противовирусный эффект в режиме лечебной схемы, его можно рекомендовать в качестве компонента второго этапа эмпирической терапии (начиная с 10–12-го дня заболевания) инфекционных конъюнктивитов у детей и взрослых.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования: Галина Мэлсовна Чернакова; Сбор и обработка материала: Галина Мэлсовна Чернакова, Марина Владимировна Мезенцева, Леонид Иванович Руссу, Ирина Александровна Суетина, Елена Ивановна Исаева; Статистическая обработка данных: Леонид Иванович Руссу, Ирина Александровна Суетина, Елена Ивановна Исаева; Написание текста: Галина Мэлсовна Чернакова, Дмитрий Юрьевич Майчук, Елена Александровна Клещева, Марина Владимировна Мезенцева; Редактирование: Дмитрий Юрьевич Майчук, Елена Александровна Клещева.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Околов И.Н. Мониторинг антимикробной активности антисептических глазных капель. *Офтальмологические ведомости*. 2019;12(3):67–74. [Okolov I.N. Monitoring the antimicrobial activity of antiseptic eye drops. *Ophthalmology journal = Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2019;12(3):67–74 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/OV16300
- Пирогов Ю.И., Шустрова Т.А., Обловацкая Е.С., Хромова Е.С. Состояние микрофлоры пациентов с катарактой и ее чувствительность к препарату «Витабакт» в сравнении с антибиотиками, применяемыми в офтальмологической практике. *Офтальмологические ведомости*. 2018;11(2):75–79. [Pirogov Y.I., Shustrova T.A., Oblovatskaya E.S., Khromova E.S. The state of conjunctival flora and its susceptibility to «Vitabakt» in cataract patients compared to other antibiotics used in ophthalmologic practice. *Ophthalmology journal = Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2018;11(2):75–79 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/OV11275-79
- Кочергин С.А., Чернакова Г.М., Клещева Е.А., Шаповал И.М., Мезенцева М.В. Локальный цитокиновый профиль при аденовирусной инфекции глаз. *Офтальмологические ведомости*. 2011;4(4):32–40. [Kochergin S.A., Chernakova G.M., Kleshcheva E.A., Sharoval I.M., Mezentseva M.V. Local cytokine state by adenoviral eye infection. *Ophthalmology journal = Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2011;4(4):32–40 (In Russ.)].
- Кочергин С.А., Чернакова Г.М., Клещева Е.А., Семенова Т.Б. Современные подходы к терапии вирусных и невирусных конъюнктивитов. *Российский офтальмологический журнал*. 2014;7(4):32–39. [Kochergin S.A., Chernakova G.M., Kleshcheva E.A., Semenova T.B. Modern approaches to the treatment of viral and nonviral conjunctivitis. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2014;7(4):32–39 (In Russ.)].
- Майчук Д.Ю., Васильева О.А., Руссу Л.И., Мезенцева М.В. Сравнительная клинико-иммунологическая оценка вариантов терапии инфильтративного поражения роговицы после перенесенного аденовирусного кератоконъюнктивита. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(4):49–55. [Maychuk D.Yu., Vasileva O.A., Russu L.I., Mezentseva M.V. Clinical and immunological comparisons of therapeutic regimens for corneal infiltrates secondary to adenoviral keratoconjunctivitis. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii* 2015;131(4):49–55 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2015131449-55
- Майчук Д.Ю., Васильева О.А. Особенности применения 0,05 % циклоспорина при лечении рецидивирующей инфильтративной формы аденовирусного кератоконъюнктивита. *Офтальмохирургия*. 2014;2:66–72. [Maychuk D.Yu., Vasileva O.A. Use of cyclosporine 0.05 % in various ocular surface disorders. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftal'mokhirurgiya* 2014;2:66–72 (In Russ.)].
- Львов Д.К., Шелканов М.Ю. *Аденовирусы (Adenoviridae). Медицинская вирусология*. М.: Медицинское информационное агентство; 2008:245–250. [Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu. *Adenoviruses (Adenoviridae). Medical virology*. Moscow: Medical news agency; 2008:245–250 (In Russ.)].
- Кириченко И.М., Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М. Изучение *in vitro* анти-вирусных свойств Мирамистина® в отношении вируса простого герпеса типов 1 и 2. *Поликлиника*. 2011;3:98–99. [Kirichenko I.M., Barinskiy I.F., Alimbarova L.M. *In vitro* study of Miramistin® antiviral properties with respect to herpes simplex virus types 1 and 2. *Polyclinic = Poliklinika*. 2011;3:98–99 (In Russ.)].
- Порываева А.П., Мальчиков И.А., Шмелева Н.А., Бахарев А.А. Исследование действия препарата Мирамистин® *in vitro* на инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2012;3(40):37–39. [Poruyevaeva A.P., Mal'chikov I.A., Shmeleva N.A., Bakharev A.A. Effect of miramistin® on infection caused by herpes simplex virus *in vitro*. *Journal of Ural Medical Academic Science = Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*. 2012;3(40):37–39 (In Russ.)].
- Кирин В.П., Демкин А.Г., Смоленцев А.И., Ильичева Т.Н., Максаков В.А. Комплексы СО(III) с производными бигуанида: синтез, строение и анти-вирусная активность. *Координационная химия*. 2016;42(4):230–236. [Kirin V.P., Smolentsev A.I., Maksakov V.A., Demkin A.G., Il'icheva T.N. COBAL(T)III complexes with biguanide derivatives: synthesis, structures, and antiviral activity. *Russian Journal of Coordination Chemistry = Koordinatsionnaya himiya*. 2016;42(4):230–236 (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S0132344X16040022
- Майчук Ю.Ф. *Офтальмоферон. Опыт расширения области применения при глазных заболеваниях*. М., 2012. 125 с. [Maychuk Yu.F. *Ophthalmoferon. Experience in expanding the field of application for eye diseases*. Moscow, 2012. 125 p. (In Russ.)].
- Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Мургазалиева С.М., Слонимский Ю.Б., Клещева Е.А., Ядшица С.Б., Атеева М.Р. Эпидемиологические, этиологические

и клинические аспекты острых инфекционных конъюнктивитов — на перекрестке офтальмологии и эпидемиологии (клинико-лабораторное исследование). *Офтальмология*. 2018;15(4):476–483. [Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Murtazaliev S.M., Slonimsky Yu.B., Kleshcheva E.A., Yatsyshina S.B., Ageeva M.R.

Epidemiological, Etiological and Clinical Aspects of Acute Infectious Conjunctivitis — at the Crossroads of Ophthalmology and Epidemiology (Clinical and Laboratory Study). *Ophthalmology in Russia=Oftalmologiya*. 2018;15(4):476–483 (In Russ.]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-4-476-483

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Чернакова Галина Мэлсовна
кандидат медицинских наук, доцент
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-9630-6076>

ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Майчук Дмитрий Юрьевич
доктор медицинских наук, руководитель терапевтического отдела
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1674-4656>

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Клещева Елена Александровна
кандидат медицинских наук, ассистент
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1392-3432>

ФГБОУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мезенцева Марина Владимировна
доктор биологических наук, заведующая лабораторией
ул. Гамалеи, 18, Москва, 123098, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7346-5536>

ФГБОУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Руссу Леонид Иванович
научный сотрудник
ул. Гамалеи, 18, Москва, 123098, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6353-9917>

ФГБОУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Суетина Ирина Александровна
кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник
ул. Гамалеи, 18, Москва, 123098, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2878-0590>

ФГБОУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Исаева Елена Ивановна
кандидат биологических наук, заведующая лабораторией иммунологии
ул. Гамалеи, 18, Москва, 123098, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2523-0692>

ABOUT THE AUTHORS

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Chernakova Galina M.
PhD, associate professor
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9630-6076>

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Maychuk Dmitry Yu.
MD, head of therapy department
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1674-4656>

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Kleshcheva Elena A.
PhD, assistant
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1392-3432>

N.F. Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology
Mezentseva Marina V.
Dr. of Biological Sciences, head of the laboratory
Gamalei str., 18, Moscow, 123098, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7346-5536>

N.F. Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology
Russu Leonid I.
researcher
Gamalei str., 18, Moscow, 123098, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6353-9917>

N.F. Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology
Suetina Irina A.
Candidate of Biological Sciences, leading researcher
Gamalei str., 18, Moscow, 123098, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2878-0590>

N.F. Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology
Isaeva Elena I.
Candidate of Biological Sciences, head of the immunology laboratory
Gamalei str., 18, Moscow, 123098, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2523-0692>